



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 43 44 452 A 1

(51) Int. Cl. 6:
C 07 D 471/04
A 61 K 31/47
A 61 K 31/495
A 61 K 31/53
A 61 K 31/505
// (C07D 471/04,
213:00) C07D 213:00

(21) Aktenzeichen: P 43 44 452.0
(22) Anmeldetag: 24. 12. 93
(43) Offenlegungstag: 29. 6. 95

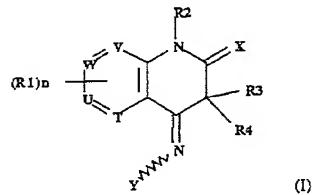
DE 43 44 452 A 1

(71) Anmelder:
Hoechst AG, 65929 Frankfurt, DE

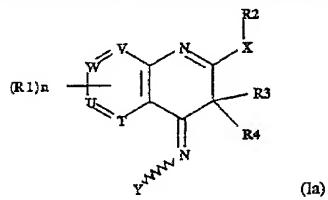
(72) Erfinder:
Kirsch, Reinhard, Dr., 65929 Frankfurt, DE; Rösner, Manfred, Dr., 65817 Eppstein, DE; Bender, Rudolf, Dr., 65812 Bad Soden, DE; Meichsner, Christoph, Dr., 65835 Liederbach, DE

(54) Aza-4-iminochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

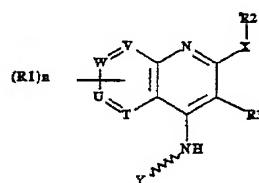
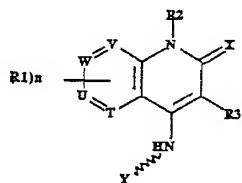
(57) Die Verbindungen der Formel I,



sowie deren tautomere Formen der allgemeinen Formel Ia,



Ib und Ic,



worin die Symbole T, U, V, W, X, Y und n sowie die Substituenten R¹-R³ die genannten Bedeutungen haben, weisen eine antivirale Wirkung auf.

DE 43 44 452 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 05. 95 508 026/343

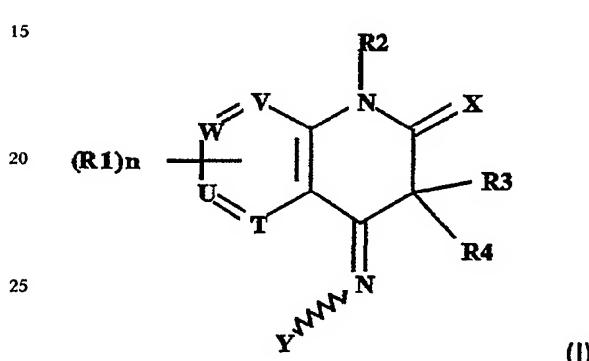
31/34

Beschreibung

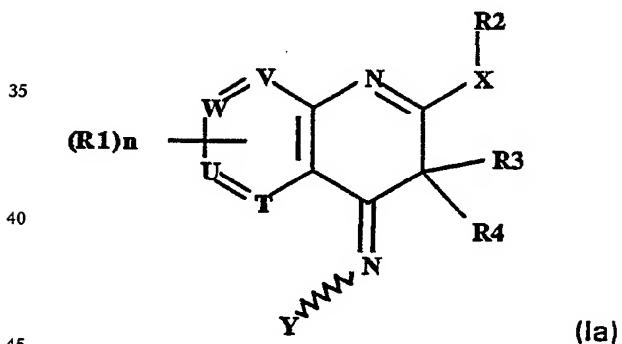
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Aza-4-Iminochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

5 Mit den Iminochinolinen verwandte Verbindungen, jedoch mit weiteren anellierten Ringen, wurden in einer Publikation aus dem Jahre 1958 (M. Harfenist und E. Magnien, J. Amer. Chem. Soc. 1958, 80, 6080) als Zwischenverbindungen in einer Synthese erwähnt. Weitere Arbeiten beschreiben die Herstellung von Pyrrolo[3,2-c]chinolinonen (T. Tanaka, N. Taga, M. Miyazaki und I. Iijima, J. C. S. Perkin Trans. I 1974, 2110) und Isoxazolo[4,3-c]chinolinonen (P. Roschger und W. Stadlbauer, Liebigs Ann. Chem. 1990, 821; ibid 1991, 401). Eine pharmakologisch interessante Aktivität wurde für diese Verbindungen jedoch noch nicht nachgewiesen. Kürzlich wurden Pyrazolo[4,3-c]chinolinone (EP 0 476 544 A1) mit antiinflammatorischer Wirkung beschrieben.

10 Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die hier beschriebenen Aza-4-Iminochinoline der allgemeinen Formel I,



30 sowie deren tautomere Formen der allgemeinen Formel Ia,



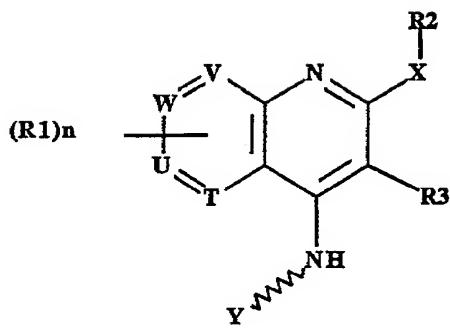
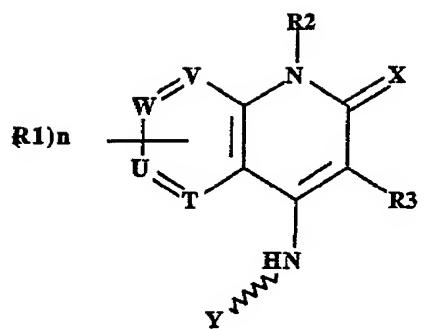
Ib und Ic

50

55

60

65



deren optische Isomere, Diastereomere in reiner Form oder in Form ihrer Mischungen und deren Additionalsalze und Prodrugs, eine antivirale Wirkung insbesondere gegen Retroviren, wie zum Beispiel das "Human Immunodeficiency Virus" (HIV) aufweisen.

In den erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic bedeuten:

1) n null, eins, zwei oder drei,
die einzelnen Substituenten R^1 unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Mercapto, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Alkoxy-alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, wobei die Alkylgruppen substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Acylamino, Carboxy, Aminocarbonyl, Alkyloxycarbonyl; Nitro, Amino, Azido, Dialkylamino, Piperidino, Piperazino, N-Methylpiperazino, Morpholino, 1-Pyrrolidinyl, Acyl, Acyloxy, Acylamino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, Alkyloxycarbonyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, oder einen unsubstituierten oder mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R^5 substituierten Phenyl-, Phenoxy-, Phenoxy carbonyl, Phenylthio-, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl-, Phenoxy sulfonyl-, Phenylsulfonyloxy-, Anilinosulfonyl-, Phenylsulfonylamino-, Benzoyl-, Heteroaroyl- oder Heteroarylrest,

wobei R^5 Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Azido, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Dialkylamino, Alkyloxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Heteroaryl sein kann,

T, U, V und W: CH, CR¹ oder N, wobei minimal ein und maximal zwei Stickstoffatome im Ring enthalten sind.

X: Sauerstoff, Schwefel, Selen oder substituierten Stickstoff N—R², worin R² die unten gegebenen Bedeutungen haben kann,

Y: [R⁶], O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷, N=C—R⁶R⁷ oder [C—R⁶R⁷R⁸], wobei R⁶, R⁷ und R⁸ die unten gegebenen Bedeutungen haben können,

R², R⁶, R⁷ und R⁸: können gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

(Cycloalkyl)-(alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

(Cycloalkenyl)-(alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

5 (Cycloalkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(Cycloalkenyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(Cycloalkyl)-(alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(Cycloalkenyl)-(alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

10 Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio;

Alkenyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

Alkinyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

15 Alkenylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

Alkylamino- und Dialkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

Alkenylamino- und Dialkenylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

20 Alkylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Alkylthio, Oxo, Phenyl;

Alkenylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

oder mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, wobei R⁵ wie oben definiert ist oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Heteroaryl, Heteroarylkaryl, Heteroarylklenyl, Heteroarylkylcarbonyl oder Heteroarylklenylcarbonyl, und R³ und R⁴ bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff,

25 Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl,

30 Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl,

Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl,

35 Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl; oder

mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, wobei R⁵ wie oben definiert ist, R³ und R⁴ bedeuten, wobei R⁵ wie oben definiert ist,

40 R³ und R⁴ können zusammen auch einen über eine Doppelbindung verknüpften Rest = C—Z¹Z² bedeuten, wobei Z¹ und Z² die oben für R³ und R⁴ gegebene Bedeutung haben, R³ und R⁴ oder R³ und Y können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Acyloxy, Benzoyloxy, Alkoxy, Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann.

45 Als Heteroatome kommen insbesondere O, S, N in Betracht, wobei im Falle eines an dieser Stelle gesättigten N-haltigen Ringes N—Z vorliegt, worin Z H oder R² bedeutet.

In einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic bedeuten:

2) n null, eins, oder zwei

die einzelnen Substituenten R¹ unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Mercapto, C₁—C₆-Alkyl, C₅—C₆-Cycloalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, (C₁—C₄-Alkoxy)-(C₁—C₂-alkoxy), C₁—C₄-Alkylthio, C₁—C₄-Alkylsulfinyl, C₁—C₄-Alkylsulfonyl, C₁—C₄-Alkylamino, wobei die Alkylgruppen substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxy, Aminocarbonyl, C₁—C₄-Alkyloxycarbonyl; Amino, Di(C₁—C₄-alkyl)amino, C₁—C₄-Acyl, C₁—C₄-Acyloxy, C₁—C₄-Acylamino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, (C₁—C₄-Alkyl)-oxycarbonyl oder

55 einen mit einem Rest R⁵ substituierten Phenyl-, Phenoxy-, Benzoyl-, Heteroaroyl- oder Heteroarylrest, wobei R⁵

Fluor, Chlor, Trifluormethyl, C₁—C₄-Alkyl, C₃—C₆-Cycloalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, sein kann, T, U, V und W bedeuten CH, CR¹ oder N, wobei minimal ein und maximal zwei Stickstoffatome im Ring enthalten sind,

60 X bedeutet Sauerstoff, Schwefel, Selen oder substituierten Stickstoff N—R², worin R² die unten gegebenen Bedeutungen haben kann,

Y bedeutet [R⁶], O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷, N=CR⁶R⁷ oder [C—R⁶R⁷R⁸], wobei R⁶, R⁷ und R⁸ die unten gegebenen Bedeutungen haben können,

R², R⁶, R⁷ und R⁸ können gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff,

65 C₁—C₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁—C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁—C₆-Alkoxy, C₁—C₆-Alkylamino, Di(C₁—C₆-alkyl)amino, C₁—C₆-Alkylthio, C₁—C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl; C₂—C₈-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy,

$C_1-C_6\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_6\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_6\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_6\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_6\text{-Alkylsulfonyl}$, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;	
$C_3-C_8\text{-Alkinyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, $C_1-C_6\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_6\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_6\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_6\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_6\text{-Alkylsulfonyl}$, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;	5
$C_3-C_8\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, $C_1-C_6\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_6\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_6\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_6\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_6\text{-Alkylsulfonyl}$, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;	
$C_5-C_8\text{-Cycloalkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, $C_1-C_6\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_6\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_6\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_6\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_6\text{-Alkylsulfonyl}$, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;	10
$(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})-(C_1-C_4\text{-alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, $C_1-C_6\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_6\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_6\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_6\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_6\text{-Alkylsulfonyl}$, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;	15
$(C_5-C_8\text{-Cycloalkenyl})-(C_1-C_4\text{-alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, $C_1-C_6\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_6\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_6\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_6\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_6\text{-Alkylsulfonyl}$, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;	20
$C_1-C_6\text{-Alkylcarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, $C_1-C_6\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_6\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_6\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_6\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_6\text{-Alkylsulfonyl}$, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;	
$C_2-C_8\text{-Alkenylcarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	
$(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})\text{carbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	25
$(C_5-C_8\text{-Cycloalkenyl})\text{carbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	
$(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})-(C_1-C_3\text{-alkyl})\text{carbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	30
$(C_5-C_8\text{-Cycloalkenyl})-(C_1-C_3\text{-alkyl})\text{carbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	
$C_1-C_8\text{-Alkyloxycarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_4\text{-Alkylthio}$;	
$C_2-C_8\text{-Alkenyloxycarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	35
$C_2-C_8\text{-Alkinyloxycarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	
$C_1-C_8\text{-Alkylthiocarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	40
$C_2-C_8\text{-Alkenylthiocarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	
$C_1-C_8\text{-Alkylamino- und } \text{Di}(C_1-C_8\text{-alkyl})\text{aminocarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	
$C_2-C_8\text{-Alkenylamino- und } \text{Di}(C_1-C_6\text{-alkenyl})\text{aminocarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl;	45
$C_1-C_6\text{-Alkylsulfonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylthio}$, Oxo, Phenyl;	
$C_2-C_6\text{-Alkenylsulfonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, Oxo, Phenyl; oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, (Arylaminio)thiocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 5 C-Atome enthalten kann und R^5 wie oben definiert ist	50
oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylklenenyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann, und	55
R^3 und R^4 bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff,	
$C_1-C_8\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, $C_1-C_4\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_4\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_4\text{-Alkylsulfonyl}$, $C_1-C_4\text{-Alkylsulfinyl}$, Carboxy, Carbamoyl;	60
$C_2-C_8\text{-Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, $C_1-C_4\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_4\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_4\text{-Alkylsulfonyl}$, $C_1-C_4\text{-Alkylsulfinyl}$, Carboxy, Carbamoyl;	
$C_3-C_8\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, $C_1-C_4\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, $C_1-C_4\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_4\text{-Alkylsulfonyl}$, $C_1-C_4\text{-Alkylsulfinyl}$, Carboxy, Carbamoyl;	65
$C_3-C_8\text{-Cycloalkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, $C_1-C_4\text{-Acyloxy}$, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylamino}$, $\text{Di}(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$,	

DE 43 44 452 A1

C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl; mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylkyl bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R^5 wie oben definiert ist, R^3 und R^4 können zusammen auch einen über eine Doppelbindung verknüpften Rest = $C-Z^1Z^2$ bedeuten,

5 wobei Z^1 und Z^2 die oben für R^3 und R^4 gegebene Bedeutung haben,
 R^3 und R^4 oder R^3 und Y können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 8 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkinyl, C_1-C_6 -Acyloxy, Benzoyloxy, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann.

10 In einer nochmals bevorzugten Gruppe von Verbindungen der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic bedeuten:
3) n null, eins, oder zwei,
die einzelnen Substituenten R1 unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, (C_1-C_2 -Alkyl)oxycarbonyl(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_6 -Acyl, C_1-C_4 -Acylamino, oder
15 einen mit einem Rest R^5 substituierten Phenylrest,
wobei R^5
Fluor, Chlor, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy sein kann,
T, U, V und W bedeuten CH, CR¹ oder N, wobei minimal ein und maximal zwei Stickstoffatome im Ring enthalten sind,

20 X bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder substituierten Stickstoff N—R², worin R² die unten gegebenen Bedeutungen haben kann.
Y bedeutet [R⁶], O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷, N=CR⁶R⁷ oder [C—R⁶R⁷R⁸], wobei R⁶, R⁷ und R⁸ die unten gegebenen Bedeutungen haben können,
R², R⁶, R⁷ und R⁸ können gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff,

25 C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyan, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

30 C_3-C_6 -Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyan, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

C_3-C_6 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyan, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

35 C_5-C_6 -Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyan, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

40 (C_3-C_6 -Cycloalkyl)-(C₁-C₂-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyan, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;
(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)-(C₁-C₂-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyan, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

45 C_1-C_6 -Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyan, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

C_2-C_6 -Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

50 (C_3-C_6 -Cycloalkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;
(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

55 (C_3-C_6 -Cycloalkyl)-(C₁-C₂-alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;
(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)-(C₁-C₂-alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C_1-C_6 -Alkylloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

60 C_2-C_6 -Alkenyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;
 C_2-C_6 -Alkinyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;
 C_1-C_6 -Alkylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;
 C_2-C_6 -Alkenylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;
 C_1-C_6 -Alkylamino- und Di(C_1-C_6 -alkyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor,
65 C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;
 C_2-C_6 -Alkenylamino- und Di(C_1-C_6 -alkenyl)aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor,
 C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;
 C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;

C_2-C_6 -Alkenylsulfonyl;
oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 4 C-Atome enthalten kann und R^5 wie oben definiert ist
oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann, und

R^3 und R^4 bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander
 C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C_1-C_4 -Acylxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio,

5

C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

10

C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio,

C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl;

15

C_3-C_6 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C_1-C_4 -Acylxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl;

C_3-C_6 -Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl;

20

oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R^5 wie oben definiert ist, einer der Reste R^3 oder R^4 kann Wasserstoff sein.

R^3 und R^4 können zusammen auch einen über eine Doppelbindung verknüpften Rest $=C-Z^1Z^2$ bedeuten, wobei Z^1 und Z^2 die oben für R^3 und R^4 gegebene Bedeutung haben.

R^3 und R^4 oder R^3 und Y können ferner auch

25

Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 6 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkinyl, C_1-C_4 -Acylxy, Benzoxyloxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann.

In einer nochmals bevorzugten Gruppe von Verbindungen der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic bedeuten:

30

4) n null, oder eins,
die einzelnen Substituenten R^1 unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Alkylthio, Amino, C_1-C_3 -Alkylamino, Di(C_1-C_3 -alkyl)amino, (C_1-C_2 -Alkyl)oxycarbonyl(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_3 -Acylamino,

T, U, V und W bedeuten CH, CR¹ oder N, wobei minimal ein und maximal zwei Stickstoffatome im Ring enthalten sind,

35

X bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder substituierten Stickstoff N—R², worin R² die unten gegebenen Bedeutungen haben kann,

Y bedeutet O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷ oder N=CR⁶R⁷, wobei R⁶, R⁷ und R⁸ die unten gegebenen Bedeutungen haben können,

40

R₂, R₆, R₇ und R₈ bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff,

C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acylxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

45

C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acylxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

C_3-C_8 -Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acylxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

50

C_3-C_6 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Acylxy, Benzoxyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

C_5-C_6 -Cycloalkenyl,

(C_3-C_6 -Cycloalkyl)-(C_1-C_2 -alkyl),

(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)-(C_1-C_2 -alkyl),

C_1-C_6 -Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acylxy, Benzoxyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

55

C_2-C_4 -Alkenylcarbonyl,

(C_3-C_6 -Cycloalkyl)carbonyl,

(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)carbonyl,

60

(C_3-C_6 -Cycloalkyl)-(C_1-C_2 -alkyl)carbonyl,

(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)-(C_1-C_2 -alkyl)carbonyl,

C_1-C_6 -Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

65

C_2-C_6 -Alkenyloxycarbonyl,

C_2-C_6 -Alkinyloxycarbonyl,

C_1-C_6 -Alkylthiocarbonyl,

C_2-C_6 -Alkenylthiocarbonyl,

C_1-C_6 -Alkylamino- und Di(C_1-C_6 -alkyl)aminocarbonyl,

C_2-C_6 -Alkenylamino- und Di(C_1-C_4 -alkenyl)aminocarbonyl,

C_1-C_6 -Alkylsulfonyl,

C_2-C_6 -Alkenylsulfonyl,

oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl),

(Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R^5 wie oben unter 3 definiert ist

oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 2 C-Atome enthalten kann, und

R_3 und R_4 bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander

C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C_1-C_4 -Acylxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkenylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio,

C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy,

C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor,

C_3-C_6 -Cycloalkyl,

C_5-C_6 -Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor;

oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 2 C-Atome enthalten kann und R^5 wie oben definiert ist,

einer der Reste R^3 oder R^4 kann Wasserstoff sein,

R^3 und R^4 können zusammen auch einen über eine Doppelbindung verknüpften Rest = $C-Z^1Z^2$ bedeuten, wobei Z^1 und Z^2 die oben für R^3 und R^4 gegebene Bedeutung haben,

R^3 und R^4 oder R^3 und Y können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 6 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkinyl, C_1-C_4 -Acylxy, Benzyloxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann.

In einer ganz besonders bevorzugten Gruppe von Verbindungen der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic bedeuten:

5) n null

30 T, U, V und W bedeuten, CH oder N, wobei ein Stickstoffatom im Ring enthalten ist,

X bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder substituierten Stickstoff $N-R^2$, worin R^2 die unten gegebenen Bedeutungen haben kann,

Y bedeutet $O-R^6$, $N-R^6R^7$ oder $N=CR^6R^7$, wobei R^6 und die unten gegebenen Bedeutungen haben können.

R^2 , R^6 und R^7 bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander

35 Wasserstoff,

C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acylxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkenylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acylxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkenylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

40 C_3-C_8 -Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acylxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkenylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

C_3-C_6 -Cycloalkenyl,

(C_3-C_6 -Cycloalkyl)-(C_1-C_2 -alkyl),

(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)-(C_1-C_2 -alkyl),

oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R_5 substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl,

50 Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R^5 Chlor, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy bedeutet,

R^3 und R^4 bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander

C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C_1-C_4 -Acylxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkenylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio,

55 C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy, einer der Reste R^3 oder R^4 kann Wasserstoff sein,

R^3 und R^4 oder R^3 und Y können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ringes mit 3 bis 6 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl,

C_2-C_4 -Alkinyl, C_1-C_4 -Acylxy, Benzyloxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann.

Besonders bevorzugte Grundkörper der obengenannten Verbindungen der Formeln I bzw. Ia, Ib und Ic sind

1,5-Diaza-naphthalin-2,4(1H,3H)-dion

1,6-Diaza-naphthalin-2,4(1H,3H)-dion

1,7-Diaza-naphthalin-2,4(1H,3H)-dion

65 1,8-Diaza-naphthalin-2,4(1H,3H)-dion

1,5-Diaza-naphthalin-4(3H)-on-2(1H)-thion

1,6-Diaza-naphthalin-4(3H)-on-2(1H)-thion

1,7-Diaza-naphthalin-4(3H)-on-2(1H)-thion

1,8-Diaza-naphthalin-4(3H)-on-2(1H)-thion

Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Sofern nicht anders definiert, enthalten sie vorzugsweise 1 bis 8, besonders bevorzugt 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atome. Beispiele sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 1-Methylethyl-, Butyl-, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl-, 1,1-Dimethylethylgruppe und ähnliche.

Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Alkenylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein und enthalten 1 bis 3 Doppelbindungen. Sofern nicht anders definiert, enthalten diese Gruppen vorzugsweise 2 bis 8, insbesondere 2 bis 6 C-Atome. Beispiele sind die 2-Propenyl-, 1-Methylethenyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 3-Methyl-2-butenyl-, 2,3-Dimethyl-2-butenyl-, 3,3-Dichlor-2-propenyl- und Pentadienylgruppe und ähnliche.

Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Alkinylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein und enthalten 1 bis 3 Dreifachbindungen. Sofern nicht anders definiert, enthalten sie vorzugsweise 2 bis 8, besonders bevorzugt 3 bis 6 C-Atome. Beispiele sind die 2-Propinyl- und 3-Butinylgruppe und ähnliche.

Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen enthalten, sofern nicht anders definiert, vorzugsweise 3 bis 8, besonders bevorzugt 4 bis 6 C-Atome. Beispiele sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexyl- oder Cyclohexenylgruppe.

Die in den vorangegangenen Definitionen genannten Acylgruppen können aliphatisch, cycloaliphatisch oder aromatisch sein. Sofern nicht anders definiert, enthalten sie vorzugsweise 1 bis 8, besonders bevorzugt 2 bis 7 C-Atome. Beispielhafte Acylgruppen sind die Formyl-, Acetyl-, Chloracetyl-, Trifluoracetyl-, Hydroxyacetyl-, Glycyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, Pivaloyl-, Cyclohexanoyl- oder Benzoylgruppe.

Für die in den vorangegangenen Definitionen genannten Arylgruppen sind vorzugsweise aromatische Gruppen mit 6 bis 14 C-Atomen, insbesondere mit 6 bis 10 C-Atomen wie zum Beispiel Phenyl und Naphthyl.

In den obengenannten heterocyclischen Ringen bzw. Heteroarylgruppen kommen als Heteroatome insbesondere zum Beispiel O, S, N in Betracht, wobei im Falle eines an dieser Stelle gesättigten N-Haltigen Ringes N—Z vorliegt, worin Z, H oder R² mit den jeweiligen oben beschriebenen Definitionen bedeutet. Soweit nicht anders definiert, haben die heterocyclischen Ringe vorzugsweise 1 bis 15 C-Atome und 1 bis 6 Heteroatome, insbesondere 3 bis 11 C-Atome und 1 bis 4 Heteroatome.

Für die in den vorangegangenen Definitionen genannten heterocyclischen Ringe bzw. Heteroarylgruppen kommen beispielsweise Thiophen, Furan, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Chinolin, Isochinolin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol oder Isothiazol in Frage.

Die in den vorausgegangenen Definitionen aufgeführten Aralkylgruppen sind beispielsweise Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl oder Styryl.

Die obengenannten Substituenten R¹ bis R⁸ sind vorzugsweise 3fach, besonders bevorzugt 2fach, insbesondere einfach mit den jeweils angegebenen Substituenten substituiert.

Für die jeweiligen zusammengesetzten Substituentendefinitionen (wie z. B. Arylalkoxycarbonyl) sind die zuvor als bevorzugt beschriebenen Bereiche für die einzelnen Substituenten ebenfalls bevorzugt.

In Abhängigkeit von den verschiedenen Substituenten können Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib und Ic mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen. Gegenstand der Erfindung sind deshalb sowohl die reinen Stereoisomeren als auch Mischungen derselben, wie z. B. das zugehörige Racemat.

Die reinen Stereoisomeren der Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib und Ic lassen sich durch bekannte Methoden oder in Analogie zu bekannten Methoden direkt herstellen oder nachträglich trennen.

Zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung gehört weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib und Ic wie oben unter 1)—5) erläutert, dadurch gekennzeichnet, daß

A) zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I, Ib mit X gleich Sauerstoff und Ia, Ic mit X wie unter 1)—5) definiert mit der Ausnahme von N—R² gleich N—H—Y gleich R⁶, O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷, N—C—R⁶R⁷ oder C—R⁶R⁷R⁸ und den Resten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie unter 1)—5) definiert eine Verbindung der Formel II, IIa, IIb bzw. IIc

5

10

15

20

25

30

35

40

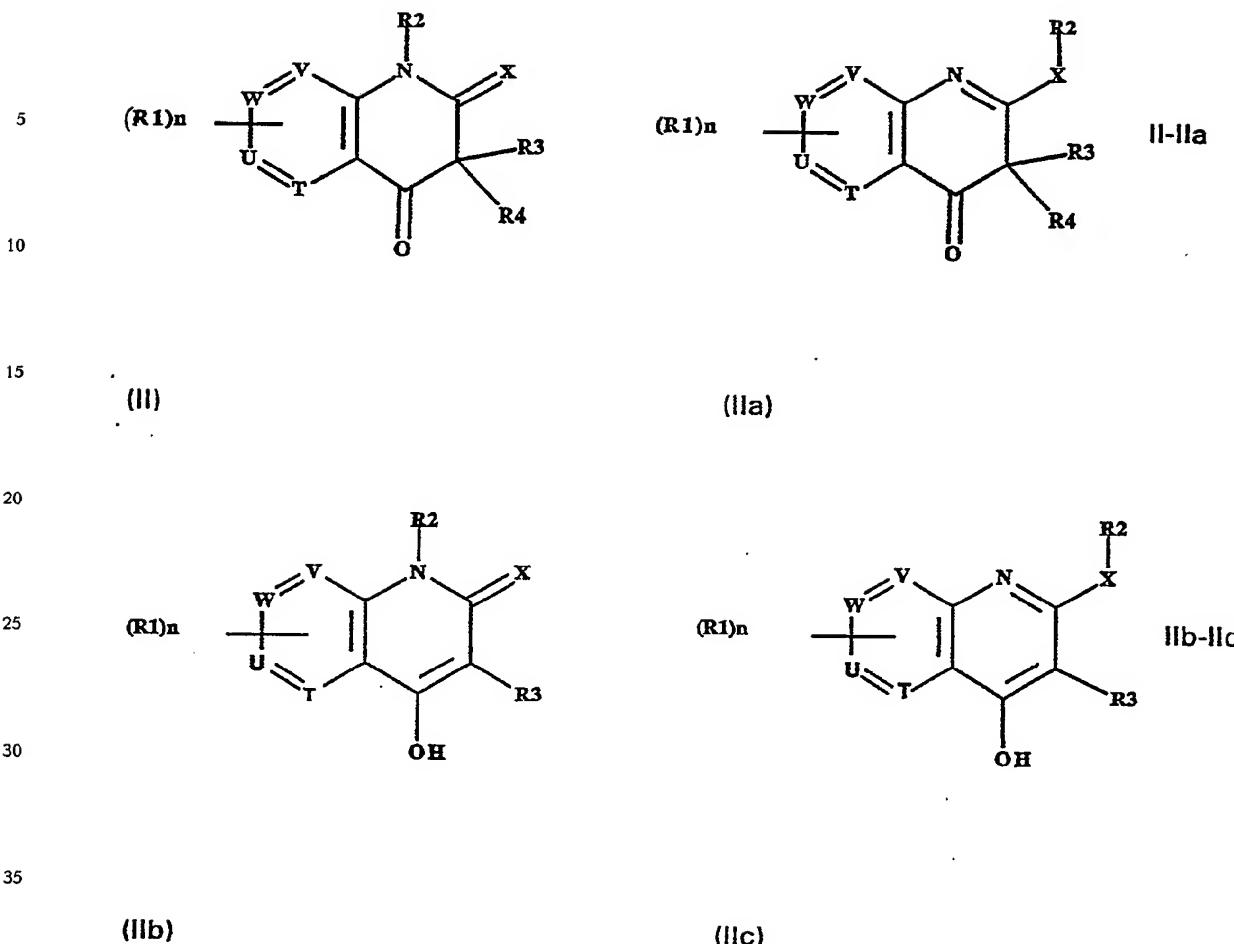
45

50

55

60

65



40 wobei für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die unter 1)–4) genannten Definitionen gelten, mit einer Verbindung der Formel III,

$$Y-NH_2 \quad (III)$$

45 wobei $Y R^6$, $O - R^6$, $S - R^6$, $N - R^6 R^7$, $N = C - R^6 R^7$ oder $C - R^6 R^7 R^8$ bedeuten kann und für R^6 , R^7 und R^8 die unter 1)–4) genannten Definitionen gelten, umgesetzt wird oder daß
 B) Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib und Ic mit X, Y und den Resten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 wie unter 1)–5) definiert, hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic, wobei für X und die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die unter 1)–5) genannten Definitionen gelten und Y gleich H, OH, SH, NH₂ oder NHR⁶ ist, mit einem Reagenz der Formel IV,

R⁹-Z (IV)

wobei R⁹ die oben unter 1)–5) genannten Bedeutungen für R², R⁶, R⁷ und R⁸ mit Ausnahme von Wasserstoff hat und Z eine Abgangsgruppe ist oder daß

55 C) Verbindungen der Formeln I und Ib, mit X gleich Schwefel und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie unter 1)–5) definiert hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel I bzw. Ib, wobei X gleich Sauerstoff ist und für R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die unter 1)–5) genannten Definitionen gelten, mit einem Schwefelungsreagenz oder daß

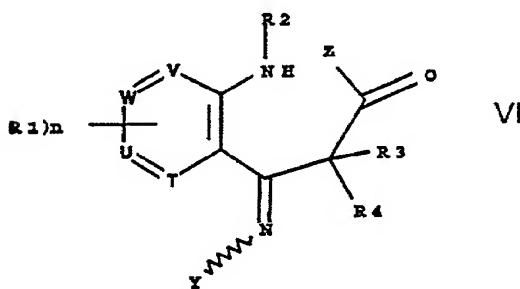
60 D) zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib und Ic, mit X und R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie unter 1)–5) definiert und Y gleich O–R⁶, S–R⁶ oder N–R⁶R⁷ Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib bzw. Ic mit X und R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie unter 1)–5) definiert und Y gleich OH, SH, NH₂ oder NHR⁶ mit einer Verbindung der Formel V,

65 R⁹—OH (V)

wobei R⁹

Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy,

Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 (Cycloalkyl)-(alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 (Cycloalkenyl)-(alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl,
 (Cycloalkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl,
 (Cycloalkenyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl,
 (Cycloalkyl)-(alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl,
 oder mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, wobei R⁵ wie oben definiert ist
 oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylketyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, sein kann
 in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels umgesetzt werden oder daß
 E) Verbindungen der Formeln I und Ib, mit X gleich Sauerstoff und Y, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie unter 1)-4), definiert sind, durch Cyclisierung einer Verbindung der Formel VI,



(VI)

mit Y, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie unter 1)-5) definiert und Z eine Abgangsgruppe ist, hergestellt werden

Die obengenannte Methode A verläuft vorzugsweise unter folgenden Bedingungen ab:

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel durchgeführt. Geeignet sind z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Wasser, niedere Alkohole wie Methanol, Ethanol, Methylglycol oder 1-Butanol, Ether wie Tetrahydrofuran oder Glycoldimethylether, basische Lösungsmittel wie Pyridin oder N-Methylimidazol, Carbonsäuren wie Essigsäure oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Die Anwesenheit eines geeigneten sauren oder basischen Katalysators z. B. p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Mineralsäuren oder Salze wie Natriumacetat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Pyridiniumhydrochlorid ist günstig. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0 und 200°C liegen, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Die obengenannte Methode B verläuft vorzugsweise unter folgenden Bedingungen:

Der Substituent Z in der Formel IV ist eine geeignete Abgangsgruppe, wie z. B. Chlor, Brom oder Jod, ein geeignetes Radikal der Schwefelsäure, ein aliphatischer oder aromatischer Sulfonsäureester oder ggf. halogeniertes Acyloxy.

DE 43 44 452 A1

Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base zum Auffangen der bei der Reaktion freiwerdenden Säure durchgeführt.

Als Lösungsmittel können verwendet werden aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylool, niedere Alkohole wie Methanol, Ethanol, Methylglycol oder 1-Butanol, Ether wie Tetrahydrofuran oder Glycoldimethylether, dipolar aprotische Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril, Nitrobenzol, Dimethylsufoxid oder Gemische dieser Lösungsmittel. Geeignete Basen sind z. B. Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonate oder -hydrogencarbonate wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Calciumcarbonat, Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide wie Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkoholate wie Natriumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, lithiumorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid, Alkali- oder Erdalkalimetallhydride wie Natriumhydrid oder Calciumhydrid, Alkalimetallfluoride wie Kaliumfluorid oder eine organische Base wie Triethylamin oder Pyridin.

Auch Zweiphasensysteme mit wäßrigen Lösungen von Basen in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators wie z. B. Benzyltriethylammoniumchlorid, sind möglich.

In manchen Fällen ist der Zusatz eines Jodsalzes, z. B. Lithiumjodid, angebracht.

Die Reaktion wird gewöhnlich bei Temperaturen zwischen –10 und 160°C durchgeführt, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Für diese Umsetzung müssen etwaige nucleophile Substituenten wie z. B. Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen vor Durchführung der Reaktion in geeigneter Weise derivatisiert oder mit wieder abspaltbaren gebräuchlichen Schutzgruppen wie z. B. Acetyl oder Benzyl, versehen werden.

Für die Umsetzung wie zuvor unter C) beschrieben wird vorzugsweise als Schwefelungsreagenz 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid (Lawesson's Reagenz), Bis(tricyclohexylzinn)sulfid, Bis(trimethylzinn)sulfid, Bis(triphenylzinn)sulfid, Bis(trimethylsilyl)sulfid oder Phosphorpentasulfid verwendet. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem organischen Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch, bei Raumtemperatur oder höher, bevorzugt bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches und möglichst unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt. Geeignet sind z. B. Schwefelkohlenstoff, Toluol, Xylool, Pyridin oder 1,2-Dichlorethan. Bei Verwendung der erwähnten Zinn- oder Silylsulfide ist es angebracht, die Schwefelungsreaktion in Gegenwart einer Lewissäure wie Bortrichlorid durchzuführen.

In Gegenwart anderer Carbonylgruppen, sind diese gegebenenfalls vor der Schwefelungsreaktion nach bekannten Methoden durch eine geeignete Schutzgruppe, z. B. durch Acetalisierung, zu schützen.

Für die oben unter D) beschriebene Umsetzung werden wasserziehende Systeme wie Dialkylazodicarbonäsureester und Trialkyl- oder Triarylphosphin benötigt (Mitsunubo).

Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion sind halogenierte Lösungsmittel wie Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylool oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Es sollte unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet werden.

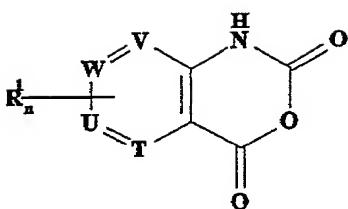
Die Reaktion wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die unter E) beschriebene Cyclisierung findet in einem geeigneten Lösungsmittel wie niederen Alkoholen, z. B. Methanol, Ethanol oder Methylglycol, Ethern, z. B. Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, dipolar aprotischen Lösungsmitteln, z. B. N,N-Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, in Gegenwart einer Base; geeignet sind Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonate oder -hydrogencarbonate wie Natriumcarbonat, Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat, Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide wie Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkoholate wie Natriummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, lithiumorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid, Alkali- oder Erdalkalihydride wie Natriumhydrid oder Calciumhydrid oder eine organische Base wie Triethylamin oder Pyridin — letztere können auch als Lösungsmittel verwendet werden, oder organische oder anorganische Säuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Phosphorsäure.

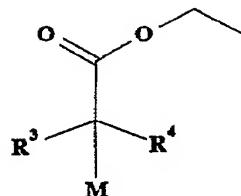
Die Reaktion wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen –10 und 120°C, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.

Der Substituent Z in der Formel VI ist gleich Hydroxy, Alkoxy, Chlor, Brom oder Jod oder ggf. halogeniertes Acyloxy.

Die Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formeln II, IIa, IIb oder IIc sind literaturbekannt oder lassen sich nach literaturbeschriebenen Methoden herstellen. Die Synthese geht z. B. von Azaisatosäureanhydriden aus der Formel VII aus, die mit Verbindungen der Formel VIIa zu den Derivaten der allgemeinen Formel II, IIa, IIb oder IIc umgesetzt werden (s. U.S. Pat. 3,887,550 (1975), U.S. Pat. 3,947,416 (1976), G. M. Coppola et al., J. Heterocyclic Chemistry 22, 193 (1985) sowie G. M. Coppola, Synthesis 1980, 505 und dort zitierte Literatur). M stellt dabei in Formel VIIa die Metallatom oder ein Metallatomäquivalent, vorzugsweise ein Erdalkali- oder Alkalimetall dar, vorzugsweise Lithium.



VII



VIIa

5

10

15

20

25

30

35

40

45

55

60

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können enteral (oral), parenteral (intravenös), rektal, subcutan, intramuskulär oder lokal (topisch) angewendet werden.

Sie können in Form von Lösungen, Pulvern (Tabletten, Kapseln einschließlich Microkapseln), Salben (Cremes oder Gele) oder Suppositorien verabreicht werden. Als Hilfsstoffe für derartige Formulierungen kommen die pharmazeutisch üblichen flüssigen oder festen Füllstoffe und Streckmittel, Lösemittel, Emulgatoren, Gleitstoffe, Geschmackskorrigentien, Farbstoffe und/oder Puffersubstanzen in Frage.

Als zweckmäßige Dosierung werden 0.1 bis 10, vorzugsweise 0.2 bis 8 mg/kg Körpergewicht ein oder mehrmals täglich verabreicht. Die verwendeten Dosierungseinheiten richten sich zweckmäßigerweise nach der jeweiligen Pharmakokinetik der verwendeten Substanz bzw. der verwendeten galenischen Zubereitung.

Die verwendete Dosierungseinheit der erfindungsgemäßen Verbindungen beträgt z. B. 1 bis 1500 mg, vorzugsweise 50 bis 500 mg.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen antiviralen Mitteln, wie z. B. Nucleosidanalogia, Proteaseinhibitoren, anderen RT-Inhibitoren oder Adsorptionsinhibitoren und Immunstimulanten, Interferonen, Interleukinen und Koloniestimulierenden Faktoren (z. B. GM-CSF, G-CSF, M-CSF) verabreicht werden.

Wirksamkeitstests

Prüfung von Präparaten gegen HIV in der Zellkultur Methodenbeschreibung

Medium

RMPI pH 6.8

Komplettes Medium enthält zusätzlich 20% foetales Kälberserum und 40 IU/ml rekombinantes Interleukin 2.

Zellen

Aus frischem Spenderblut mittels Ficol®-Gradienten-Zentrifugation isolierte Lymphozyten werden unter Zusatz von 2 g/ml Phytohämagglutinin (Wellcome) in komplettem Medium 36 h bei 37°C unter 5% CO₂ kultiviert. Die Zellen werden nach Zusatz von 10% DMSO bei einer Zeldichte von 5×10^6 eingefroren und in flüssigem Stickstoff gelagert. Für den Versuch werden die Zellen aufgetaut, im RPMI-Medium gewaschen und im kompletten Medium 3 bis 4 Tage kultiviert.

Ansatz

Die Prüfpräparate wurden in einer Konzentration von 16.7 mg/ml in DMSO gelöst und in komplettem Medium auf 1 mg/ml verdünnt.

In 24er Multiwell-Schalen wurden 0.4 ml Medium vorgelegt. Nach Zugabe von 0.1 ml des gelösten Präparates in die obere Reihe der Schale wurde durch Übertragung von jeweils 0.1 ml eine geometrische Verdünnungsreihe erzeugt. Präparatfreie Kontrollen enthielten stets 0.4 ml komplettes Medium mit 0.5% DMSO.

Lymphozytenkulturen mit einer Zellzahl von 5×10^5 Zellen/ml wurden durch Zugabe 1/50 Volumen Überstand aus HIV-infizierten Lymphozytenkulturen infiziert. Der Titer dieser Kulturüberstände wurde durch Endpunktverdünnung mit 1 bis 5×10^6 infektiöse Einheiten/ml bestimmt. Nach 30 min Inkubation bei 37°C wurden die infizierten Lymphozyten abzentrifugiert und im gleichen Volumen Medium wieder aufgenommen. Von dieser Zellsuspension wurden jeweils 0.6 ml in alle Vertiefungen der Testplatte gegeben. Die Ansätze wurden 3 Tage bei 37°C inkubiert.

Auswertung

Die infizierten Zellkulturen wurden unter dem Mikroskop auf Anwesenheit von Riesenzellen untersucht, die eine aktive Virusvermehrung in der Kultur anzeigen. Die geringste Präparatekonzentration, bei der keine Riesenzellen aufraten, wurde als Hemmkonzentration gegen HIV bestimmt. Zur Kontrolle wurden die Überstände aus den Kulturplatten mit Hilfe eines HIV-Antigentests entsprechend den Angaben des Herstellers (Organon) auf Anwesenheit von HIV-Antigen bestimmt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse dieses Tests zeigt Tabelle 1.

5

Tabelle 1

Verbindung der Nr.	T-Zellkulturassay MHK (mcg/ml)	EC50-Wert (mcg/ml)
2	> 1	0.2-0.04
3	0.2	0.04
4	> 1	0.2
5	> 1	1-10
6	> 1	0.2
11	> 1	1-0.2
13	1	> 0.008

30

Untersuchung der Substanzen auf Hemmung der HIV- "Reverse Transkriptase"

Die Aktivität der Reversen Transkriptase (RT) wurde mit Hilfe eines "Scintillation Proximity Assay" (SPA) bestimmt.

35

Das Reagenzkit für den RT-SPA wurde von Amersham/Buchler (Braunschweig) bezogen. Das Enzym RT (aus HIV in E. coli clonierte) stammte von der Firma HT-Biotechnology LTD, Cambridge, UK.

Ansatz

40

Der Test wurde nach dem Methoden-Manual des Herstellers Amersham durchgeführt — mit folgenden Modifikationen:

45

- dem "Assay"-Puffer wurde Rinderserumalbumin zu der Endkonzentration 0.5 mg/ml zugesetzt.
- der Test wurde in Eppendorf-Reaktionsgefäß en mit 100 ml Ansatzvolumen durchgeführt.
- das RT-Konzentrat des Herstellers (5000 U/ml) wurde in Tris-HCl Puffer 20 mM; pH 7.2; 30% Glycerin auf eine Aktivität von 1.5 U/ml verdünnt.
- die Inkubationszeit für die Ansätze betrug 60 min (37°C).
- nach Abstoppen der Reaktion und "Entwicklung" mit der Perlen-Suspension wurden 130 ml Ansatz in 4.5 ml Tris-HCl Puffer, 10 mM; pH 7.4; 0.15 M NaCl transferiert und die Tritium-Aktivität in einem β-Counter gemessen.

Substanzprüfung

55

Für eine Vorprüfung der Inhibitoraktivität wurden die Substanzen in DMSO gelöst (Stammlösung c = 1 mg/ml) und in Verdünnung in DMSO $10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}$ usw. getestet.

Zur Bestimmung von IC₅₀-Werten wurden die Inhibitor-Stammlösungen in Tris-HCl Puffer, 50 mM, pH 8 weiterverdünnt und in geeigneten Konzentrationen getestet.

Aus der graphischen Darstellung RT-Aktivität versus Log C_{Inh}. wurde die einer 50%igen Enzymhemmung zugehörige Konzentration ermittelt.

60

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigt Tabelle 2.

65

Tabelle 2

Verbindung der Nr.	Reverse Transkriptase Assay IC ₅₀ (mcg/ml)	
2	0,1—1	5
3	0,1	
4	0,2	
5	1—10	10
6	0,1—1	
11	0,1—1	
13	0,01—0,1	

Durch die nachfolgenden Beispiele sowie durch den Inhalt der Patentansprüche wird die vorliegende Erfindung näher erläutert. 15

Beispiel 1

Herstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-diazanaphthalin-2,4(1H,3H)-dion (1) 20

Durch Umsetzung von 100 mmol Diisopropylamin in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 100 mmol 1,6 molarer n-Butyl-Lithium-Lösung in n-Hexan bei —78°C wird eine Lithiumdiisopropyl-amid-Lösung hergestellt.

Bei einer Temperatur von —78°C werden zu dieser Lösung 5,4 ml (40 mmol) Isobuttersäureethylester im Laufe von 30 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird nach Beendigung der Zugabe noch 30 Minuten bei 0°C nachgerührt. Anschließend wird diese Lösung bei —30°C innerhalb 30 Minuten zu einer Suspension von 6,0 g (37 mmol) 8-Azaisatosäureanhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Nach Beendigung der Zugabe wird 6 Stunden bei 25°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser gegeben und mit konz. Salzsäure angesäuert. Anschließend wird dreimal mit jeweils 100 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit wenig Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mittels Na₂SO₄ wird am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingeengt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird aus MTB-Ether/n-Heptan (1 : 1) umkristallisiert.

Ausbeute: 2,41 g (farblose Kristalle; Schmelzpunkt: 210—211 °C) 35% der Theorie

MS-Spektrum: MS: (M + H)⁺ = 191

¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):

δ = 1.33 (6H, s), 7.18 (1H, dd), 8.13 (1H, dd), 8.54 (1H, dd), 11.19 (br s, 1H)

35

Beispiel 2

Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-oxim (8) 40

1,4 g (7,4 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion werden in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und mit 2,1 g (4 Äquivalente) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden bei einer Temperatur von 90°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingeengt und der verbleibende ölige Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Anschließend wird einmal mit 1 n wäßriger Salzsäure sowie mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mittels Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels resultiert ein öiger Rückstand, der durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester:

n-Heptan = 1 : 1) gereinigt wird. Das Reaktionsprodukt fällt in Form gelblicher Kristalle an.

Ausbeute: 0,82 g (54%)

Schmelzpunkt: 253—256°C

MS-Spektrum: MS: (M + H)⁺ = 206

¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):

δ = 1.20 (s, 6H), 7.11 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 10.8 (br s, 1H), 11.82 (br s, 1H)

35

45

50

55

Beispiel 3

Herstellung von 3,3-Dimethyl-1-n-propyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-O-n-propyl-oxim (9) und 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-O-n-propyl-oxim (12) 60

0,5 g (2,44 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-oxim werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 3 ml n-Propanol versetzt. Bei einer Temperatur von —15°C werden 1,92 g (3 Äquivalente) Triphenylphosphin zugegeben. Anschließend werden 1,5 ml (4 Äquivalente) Azodicarbonsäurediethylester in 3 ml n-Propanol zugetropft und die Temperatur dabei durch Kühlung auf —5°C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stunde bei —5°C gerührt.

Zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt über

60

65

DE 43 44 452 A1

Kieselgel gereinigt (mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/3). Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man zwei Fraktionen als Reaktionsprodukte. Bei der unpolareren Fraktion 1 handelt es sich um 3,3-Dimethyl-1-n-propyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-O-n-propyl-oxim, bei der zweiten Fraktion um 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-O-n-propyl-oxim.

5

Fraktion 1

(3,3-Dimethyl-1-n-propyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-O-n-propyl-oxim, (9)

10 Ausbeute: 0.45 g (64 d. Th.), farbloses Öl (R_F -Wert: 0.65; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/3)
MS-Spektrum: MS: $(M + H)^+ = 290$
 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO):
 $\delta = 0.88$ (t, 3H), 0.90 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.75–1.50 (2m, 4H), 4.22–4.00 (2t, 4H), 7.22 (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H) 8.55 (dd, 1H)

15

Fraktion 2

3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-O-n-propyl-oxim, (12)

20 Ausbeute: 0.12 g (20%), farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 98–99°C (R_F -Wert: 0.36; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/3)
MS-Spektrum: MS: $(M + H)^+ = 248$
 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO):
 $\delta = 1.90$ (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.65 (dt, 2H), 4.08 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1H), 10.90 (br s, 1H)

25

Beispiel 4

Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-4(3H)-on-2(1H)-thion-4-O-n-propyl-oxim (11)

30 62 mg (0.25 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-O-n-propyl-oxim (Beispiel 3) werden in 10 ml abs. Toluol gelöst und mit 60 mg (0.15 mmol) Lawesson's-Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphoran-2,4-disulfid) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden bei 100 °C gerührt.
Zur Aufarbeitung wird das Rohprodukt am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingeengt und der verbleibende ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/3). Nach Abdestillieren der mobilen Phase resultiert ein hellgelbes Öl, welches nach Versetzen mit n-Heptan/MTB-Ether auskristallisiert.
Ausbeute: 20 mg (30% d. Th.), Schmelzpunkt 140–142°C, (R_F -Wert: 0.69; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/2)
MS-Spektrum: MS: $(M + H)^+ = 263$

40

Beispiel 5

Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-4(3H)-on-2(1H)-thion-4-oxim (14)

45 200 mg (0.976 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-oxim (Beispiel 2) werden in 30 ml abs. Toluol gelöst und mit 220 mg (0.586 mmol) Lawesson's-Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphoran-2,4-disulfid) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden bei 100°C gerührt.
Zur Aufarbeitung das Rohprodukt am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingeengt und der verbleibende ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/2). Nach Abdestillieren der mobilen Phase resultiert ein hellgelbes Öl, welches nach Versetzen mit n-Heptan/MTB-Ether auskristallisiert.
Ausbeute: 20 mg (9% d. Th.), Schmelzpunkt 200–205°C, (R_F -Wert: 0.29; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/1)
MS-Spektrum: MS: $(M + H)^+ = 222$

55

Beispiel 6

Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H,3H)-dion-4-O-ethyloxim (5)

60 0.5 g (2.6 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-diazanaphthalin-2,4(1H,3H)-dion (Versuch 1) werden in 10 ml absolutem Pyridin gelöst und mit 200 mg (1.5 Äquivalenten) O-Ethylhydroxylamin-Hydrochlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden auf 90°C erhitzt. Nach erneuter Zugabe von 200 mg O-Ethylhydroxylamin-Hydrochlorid wird weitere 3 Stunden auf 90°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingeengt und der ölige Rückstand mit 96%igem Ethanol verrieben. Zur weiteren Reinigung wird aus 96%igem Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 0.35 g (58% d. Th.), farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 110–112°C, (R_F -Wert: 0.62; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/1)
MS-Spektrum: MS: $(M + H)^+ = 234$

⁵
¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):¹⁰
 $\delta = 1.25$ (t,3H), 1.30 (s,6H), 4.15 (q,2H), 7.13 (dd,1H), 8.28 (dd,1H), 8.55 (dd,1H), 10.90 (br s,1H)

Beispiel 7

Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-4(3H)-on-2(1H)-thion-4-O-ethyloxim (2)

¹⁵
200 mg (0.858 mmol) von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion-4-O-ethyloxim (Versuch 6) werden in 10 ml absolutem Toluol gelöst und mit 210 mg (0.515 mmol) Lawesson's-Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden bei 100°C gerührt.²⁰
Zur Aufarbeitung wird unter reduziertem Druck eingeengt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (mobile Phase: Essigsäureethylester /n-Heptan = 1/3). Das nach der Chromatographie verbleibende Öl kristallisiert nach Zugabe von wenig n-Heptan.²⁵
Ausbeute: 90 mg (42 d. Th.), hellgelbe Kristalle, (R_F Wert: 0.65; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/2)³⁰
MS-Spektrum: MS:(M + H)⁺ = 250³⁵
¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):⁴⁰
 $\delta = 1.24$ (t,3H), 1.41 (s,6H), 4.18 (q,2H), 7.26 (dd,1H), 8.42 (dd,1H), 8.55 (dd,1H), 12.72 (br s,1H)

Beispiel 8

Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion-4-O-isopropylloxim (6)

⁴⁵
Eine Lösung von 0.38 g (1.63 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-diazanaphthalin-2,4(1H, 3H)-dion in 10 ml absolutem Pyridin wird mit 0.86 g (4 Äquivalente) O-Iso-propylhydroxylamin-Hydrochlorid versetzt und das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei 100°C gerührt.⁵⁰
Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck wird der ölige Rückstand durch Verreiben unter Zusatz von Isopropanol zur Kristallisation gebracht.⁵⁵
Ausbeute: 210 mg (52 d.Th.), farblose Kristalle von Schmelzpunkt 120–123°C (R_FWert: 0.31; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/2)⁶⁰
MS-Spektrum: MS:(M + H)⁺ = 248

Beispiel 9

Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-4(3)-on-2(1 H)-thion-4-O-isopropylloxim (3)

⁶⁵
110 mg (0.445 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion-4-O-isopropylloxim werden in 10 ml absolutem Toluol gelöst und mit 100 mg (0.27 mmol) Lawesson's Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Zugabe weiterer 50 mg Lawesson's-Reagenz wird nochmals 3 Stunden bei 90°C gerührt.⁷⁰
Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Vakuum eingeengt, das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (mobile Phase: MTB-Ether/n-Heptan = 1/1) gereinigt und anschließend aus n-Heptan umkristallisiert.⁷⁵
Ausbeute: 60 mg (51% d. Th.), farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 152–54°C (R_F-Wert: 0.72; mobile Phase: MTB-Ether/n-Heptan = 1/1)⁸⁰
MS-Spektrum: MS:(M + H)⁺ = 264⁸⁵
¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):⁹⁰
 $\delta = 1.24$ (d,6H), 1.43 (s,6H), 4.38 (hept.,1H), 7.28 (dd,1H), 8.40 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 12.71 (br s,1H)

Beispiel 10

Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion-4-O-methyloxim (7)

⁹⁵
Eine Lösung von 1 g (5.3 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion in 15 ml absolutem Pyridin wird mit 1.76 g (21.2 mmol) O-Methylhydroxylaminhydrochlorid versetzt und das Gemisch 3 Stunden bei 90°C gerührt.¹⁰⁰
Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und die organische Phase 1mal mit 2 n wäßriger Salzsäure-Lösung und 3mal gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocken der organischen Phase über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man einen ölichen Rückstand, der nach Zusatz von wenig MTB-Ether auskristallisiert.¹⁰⁵
Ausbeute: 0.54 g (47% d. Th.), farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 154–156°C (R_F-Wert: 0.42; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/2)¹¹⁰
MS-Spektrum: MS:(M + H)⁺ = 220¹¹⁵
lt. 1H-NMR-Spektrum handelt es sich um ein syn/anti-Diastereomerengemisch (61 : 39) Hauptkomponente:¹²⁰
¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):¹²⁵
 $\delta = 1.30$ (s,6H), 3.78 (s,3H), 7.13 (dd,1H), 8.32 (dd,1H), 8.53 (dd,1H), 10.90 (br s,1H)¹³⁰
Nebenkomponente:

DE 43 44 452 A1

¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):

δ = 1.61 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 7.05 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H) (8.29 (dd, 1H), 10.86 (br s, 1H)

Beispiel 11

5 Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion-2-oxim-4-O-n-methyloxim (10)
10 100 mg (0.426 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion-4-O-methyloxim (Versuch 10) werden in 10 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 150 mg (5 Äquivalenten) Hydroxylamin-hydrochlorid sowie mit 0.28 ml (5 Äquivalente) Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 90°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer eingeengt und der ölige Rückstand mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird 2mal mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen der organischen Phase verbleibt ein hellgelbes Öl, welches nach Zugabe von MTB-Ether/n-Heptan kristallisiert.

15 Ausbeute: 100 mg (quantitativ), farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 202 – 204°C (R_F-Wert: 0.16; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/3)
MS-Spektrum: MS: (M + H)⁺ = 235
¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):

δ = 1.28 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.65 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H)

Beispiel 12

Darstellung von 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-4(3H)-on-2(1H)-thion-4-O-methyloxim (4)

25 400 mg (1.8 mmol) 3,3-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion-4-O-methyloxim (7) werden in 20 ml absolutem Toluol gelöst und mit 410 mg Lawesson's Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden bei 80°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung anschließend unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer eingeengt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/3). Der nach der Säulenchromatographie und Entfernung des Lösungsmittels erhaltende Rückstand kristallisiert beim Versetzen mit n-Heptan aus.

Ausbeute: 290 mg (69% d. Th), farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 173 – 174°C (R_F-Wert: 0.62; mobile Phase: MTB-Ether/n-Heptan = 1/2)

MS-Spektrum: MS: (M + H)⁺ = 236
35 ¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):

δ = 1.42 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 7.25 (dd, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.53 (dd, 1H), 12.78 (br s, 1H)

Beispiel 13

40 Darstellung von 3-Cyclopentyliden-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion

Durch Umsetzung von 13.6 ml (96 mmol) Diisopropylamin in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 96 mmol 1,6 molarer n-Butyl-Lithium-Lösung in n-Hexan bei –78°C wird eine Lithiumdiisopropylamid-Lösung hergestellt.

45 Bei einer Temperatur von –60°C werden zu dieser Lösung 5.68 ml (40 mmol) Cyclopentylcarbonsäureethylester innerhalb 30 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird nach Beendigung der Zugabe noch 30 Minuten bei 0°C nachgerührt. Anschließend wird diese Lösung bei –30°C innerhalb 30 Minuten zu einer Suspension von 6.0 g (37 mmol) 8-Azaisatosäureanhydrid in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden bei 25°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 100 ml Eiswasser gegeben und mit konz. Salzsäure angesäuert. Anschließend wird dreimal mit jeweils 100 ml Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit wenig Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mittels Na₂SO₄ wird am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingeengt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.23 g (14%), farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 225°C (R_F-Wert: 0.63; mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 2/1)

55 MS-Spektrum: MS: (M + H)⁺ = 217
¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO):

δ = 1.60 – 1.82 (m, 4H), 1.96 – 2.15 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.53 (dd, 1H), 11.16 (br s, 1H)

Beispiel 14

Darstellung von Darstellung von 3-Cyclopentyliden-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion-4-O-ethyloxim (13)

60 200 mg (0.93 mmol) 3-Cyclopentyliden-1,8-naphthyridin-2,4(1H, 3H)-dion (s. Versuch 13), gelöst in 20 ml absolutem Pyridin, werden mit 360 mg O-Ethylhydroxylaminhydrochlorid versetzt und das Reaktionsgemisch 8 Stunden bei einer Temperatur von 90°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer eingeengt und in 200 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird einmal mit 1 n wäßriger Salzsäure

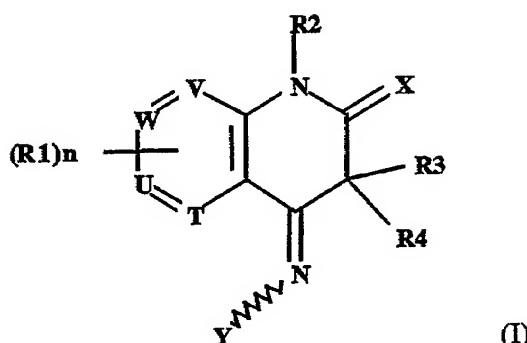
und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mittels Na_2SO_4 wird am Rotationsverdampfer eingeengt und das erhaltene Rohprodukt mittels Chromatographie an Kieselgel gereinigt (mobile Phase: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/1). Das Reaktionsprodukt kristallisiert beim Abdestillieren der mobilen Phase am Rotationsverdampfer aus.

Ausbeute: 40 mg (16% d. Th.), farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 110–112°C (R_F -Wert: 0.65; mobile Phase: 5 Essigsäureethylester/n-Heptan = 2/1)
MS-Spektrum: MS: $(M + H)^+ = 260$

Patentansprüche

10

1. Verbindungen der Formel I,

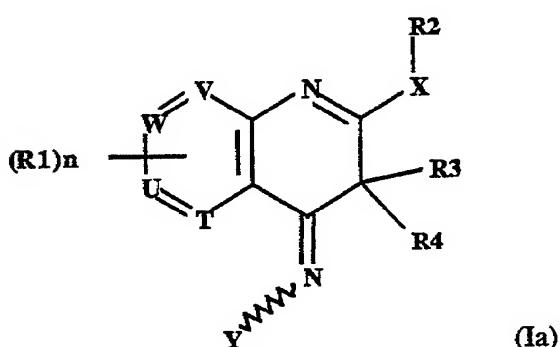


15

20

25

sowie deren tautomere Formen der allgemeinen Formel Ia,

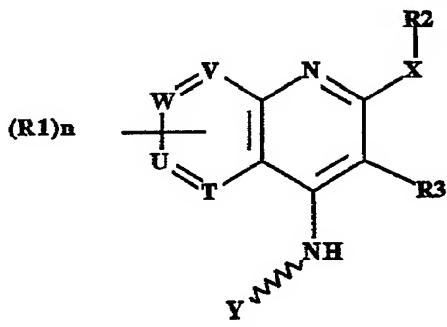
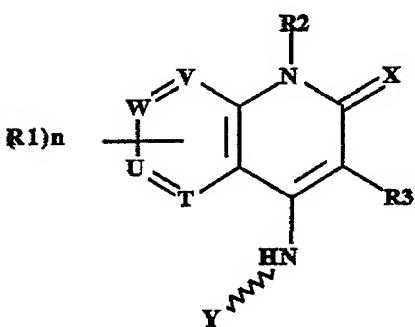


30

35

40

Ib und Ic,



45

50

55

60

(Ib)

(Ic)

worin bedeuten:

1) n null, eins, zwei oder drei,
 die einzelnen Substituenten R¹ unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Mercapto, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Alkoxy-alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, wobei die Alkylgruppen substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Acylamino, Carboxy, Aminocarbonyl, Alkyloxycarbonyl; Nitro, Amino, Azido, Dialkylamino, Piperidino, Piperazino, N-Methylpiperazino, Morpholino, 1-Pyrrolidinyl, Acyl, Acyloxy, Acylamino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, Alkyloxycarbonyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, oder

5 10 einen unsubstituierten oder mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituierten Phenyl-, Phenoxy-, Phenoxy carbonyl, Phenylthio-, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl-, Phenoxy sulfonyl-, Phenylsulfonyl oxy-, Anilinosulfonyl-, Phenylsulfonylamino-, Benzoyl-, Heteroaryl- oder Heteroarylrest, wobei R⁵

15 Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Azido, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Dialkylamino, Alkyloxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Heteroaryl sein kann,
 T, U, V und W bedeuten CH, CR¹ oder N, wobei minimal ein und maximal zwei Stickstoffatome im Ring enthalten sind,
 X bedeutet Sauerstoff, Schwefel, Selen oder substituierten Stickstoff N—R², worin R² die unten gegebenen Bedeutungen haben kann,

20 25 Y bedeutet [R⁶], O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷, N = C—R⁶R⁷ oder [C—R⁶R⁷R⁸], wobei R⁶, R⁷ und R⁸ die unten gegebenen Bedeutungen haben können,
 R², R⁶, R⁷ und R⁸ können gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

30 35 Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;
 Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

40 45 Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;
 (Cycloalkyl)-(alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

50 55 Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;
 Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;
 (Cycloalkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

60 65 (Cycloalkenyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;
 (Cycloalkyl)-(alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;
 (Cycloalkenyl)-(alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;
 Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio;

Alkenyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;
 Alkinyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

65 Alkylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;
 Alkenylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;
 Alkylamino- und Dialkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

Alkenylamino- und Dialkenylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;

Alkylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Alkylthio, Oxo, Phenyl;

Alkenylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl;
 oder mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl,

Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, wobei R⁵ wie oben definiert ist oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, und R³ und R⁴ bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, 5
Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl,
Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl, 10
Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl,
Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl; oder 15
mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten, wobei R⁵ wie oben definiert ist, 20
R³ und R⁴ können zusammen auch einen über eine Doppelbindung verknüpften Rest = C—Z¹Z² bedeuten, wobei Z¹ und Z² die oben für R³ und R⁴ gegebene Bedeutung haben,
R³ und R⁴ oder R³ und Y können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Acyloxy, Benzoyloxy, Alkoxy, Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann, sowie deren optische Isomere, Diastereomere in reiner Form oder in Form ihrer Mischungen und deren Additionsalze und Prodrugs. 25
2. Verbindungen der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic gemäß Anspruch 1, worin bedeuten
2) n null, eins, oder zwei
die einzelnen Substituenten R¹ unabhängig voneinander
Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Mercapto, C₁—C₆-Alkyl, C₅—C₆-Cycloalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, (C₁—C₄-Alkoxy)-(C₁—C₂-alkoxy), C₁—C₄-Alkylthio, C₁—C₄-Alkylsulfinyl, C₁—C₄-Alkylsulfonyl, C₁—C₄-Alkylamino, wobei die Alkylgruppen substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxy, Aminocarbonyl, C₁—C₄-Alkyloxycarbonyl; 30
Amino, Di(C₁—C₄-alkyl)amino, C₁—C₄-Acyl, C₁—C₄-Acyloxy, C₁—C₄-Acylamino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, (C₁—C₄-Alkyl)-oxycarbonyl oder 35
einen mit einem Rest R⁵ substituierten Phenyl-, Phenoxy-, Benzoyl-, Heteroaroyl- oder Heteroarylrest, wobei R⁵
Fluor, Chlor, Trifluormethyl, C₁—C₄-Alkyl, C₃—C₆-Cycloalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, sein kann, 40
T, U, V und W bedeuten CH, CR¹ oder N, wobei minimal ein und maximal zwei Stickstoffatome im Ring enthalten sind,
X bedeutet Sauerstoff, Schwefel, Selen oder substituierten Stickstoff N—R², worin R² die unten gegebenen Bedeutungen haben kann,
Y bedeutet [R⁶], O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷, N=CR⁶R⁷ oder [C—R⁶R⁷R⁸], wobei R⁶, R⁷ und R⁸ die unten gegebenen Bedeutungen haben können, 45
R², R⁶, R⁷ und R⁸ können gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁—C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁—C₆-Alkoxy, C₁—C₆-Alkylamino, Di(C₁—C₆-alkyl)amino, C₁—C₆-Alkylthio, C₁—C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl; 50
C₂—C₈-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁—C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁—C₆-Alkoxy, C₁—C₆-Alkylamino, Di(C₁—C₆-alkyl)amino, C₁—C₆-Alkylthio, C₁—C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl; 55
C₃—C₈-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁—C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁—C₆-Alkoxy, C₁—C₆-Alkylamino, Di(C₁—C₆-alkyl)amino, C₁—C₆-Alkylthio, C₁—C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;
C₅—C₈-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁—C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁—C₆-Alkoxy, C₁—C₆-Alkylamino, Di(C₁—C₆-alkyl)amino, C₁—C₆-Alkylthio, C₁—C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl; 60
(C₃—C₈-Cycloalkyl)-(C₁—C₄-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C₁—C₆-Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C₁—C₆-Alkoxy, C₁—C₆-Alkylamino, Di(C₁—C₆-alkyl)amino, C₁—C₆-Alkylthio, C₁—C₆-Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl; 65
(C₅—C₈-Cycloalkenyl)-(C₁—C₄-alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Ami-

no, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_6 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylamino, $Di(C_1-C_6\text{-alkyl})$ amino, C_1-C_6 -Alkylthio, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

5 C_1-C_6 -Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_6 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylamino, $Di(C_1-C_6\text{-alkyl})$ amino, C_1-C_6 -Alkylthio, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

10 C_2-C_8 -Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(C_3-C_8 -Cycloalkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(C_5-C_8 -Cycloalkenyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

15 (C_3-C_8 -Cycloalkyl)-(C_1-C_3 -alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

(C_5-C_8 -Cycloalkyl)-(C_1-C_3 -alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

20 C_1-C_8 -Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})$ amino, C_1-C_4 -Alkylthio;

C_2-C_8 -Alkenyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C_2-C_8 -Alkinyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

25 C_1-C_8 -Alkylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C_2-C_8 -Alkenylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

30 C_1-C_8 -Alkylamino- und $Di(C_1-C_8\text{-alkyl})$ aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C_2-C_8 -Alkenylamino- und $Di(C_1-C_6\text{-alkenyl})$ aminocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

35 C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Oxo, Phenyl;

C_2-C_6 -Alkenylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

40 oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 5 C-Atome enthalten kann und R^5 wie oben definiert ist

oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann, und

45 R^3 und R^4 bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff,

C_1-C_8 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy,

50 C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})$ amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

C_2-C_8 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})$ amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

55 C_3-C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})$ amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;

mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R^5 wie oben definiert ist,

60 R^3 und R^4 können zusammen auch einen über eine Doppelbindung verknüpften Rest = $C-Z^1Z^2$ bedeuten, wobei Z^1 und Z^2 die oben für R^3 und R^4 gegebene Bedeutung haben,

R^3 und R^4 oder R^3 und Y können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 8 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkinyl, C_1-C_6 -Acyloxy, Benzoyloxy, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann.

65 3. Verbindungen der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic, gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, worin bedeuten:

3) n null, eins, oder zwei,
die einzelnen Substituenten R1 unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethyl-

thoxy, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, $(C_1-C_2\text{-Alkyl})\text{oxy carbonyl}(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, C_1-C_6 -Acyl, C_1-C_4 -Acylamino, oder

einen mit einem Rest R^5 substituierten Phenylrest,

wobei R^5

5

Fluor, Chlor, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy sein kann,

T, U, V und W bedeuten CH, CR^1 oder N, wobei minimal ein und maximal zwei Stickstoffatome im Ring enthalten sind,

X bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder substituierten Stickstoff $N-R^2$, worin R^2 die unten gegebenen Bedeutungen haben kann.

10

Y bedeutet $[R^6]$, $O-R^6$, $S-R^6$, $N-R^6R^7$, $N=CR^6R^7$ oder $[C-R^6R^7R^8]$, wobei R^6 , R^7 und R^8 die unten gegebenen Bedeutungen haben können,

15

R^2 , R^6 , R^7 und R^8 können gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl;

C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

20

C_3-C_6 -Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

25

C_3-C_6 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

30

$(C_3-C_6\text{-Cycloalkyl})-(C_1-C_2\text{-alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

35

$(C_5-C_6\text{-Cycloalkenyl})-(C_1-C_2\text{-alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Carboxy, Carbamoyl;

40

C_2-C_6 -Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

45

$(C_3-C_6\text{-Cycloalkyl})\text{carbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

$(C_5-C_6\text{-Cycloalkenyl})\text{carbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

50

$(C_3-C_6\text{-Cycloalkyl})-(C_1-C_2\text{-alkyl})\text{carbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

55

$(C_5-C_6\text{-Cycloalkenyl})-(C_1-C_2\text{-alkyl})\text{carbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Oxo, Phenyl;

C_1-C_6 -Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, $Di(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{amino}$, C_1-C_4 -Alkylthio;

50

C_2-C_6 -Alkenyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;

C_2-C_6 -Alkinyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;

C_1-C_6 -Alkylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;

C_2-C_6 -Alkenylthiocarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;

C_1-C_6 -Alkylamino- und $Di(C_1-C_6\text{-alkyl})\text{aminocarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;

55

C_2-C_6 -Alkenylamino- und $Di(C_1-C_6\text{-alkenyl})\text{aminocarbonyl}$, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;

C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl;

60

C_2-C_6 -Alkenylsulfonyl; oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 4 C-Atome enthalten kann und R^5 wie oben definiert ist

oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R^5 substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann, und

65

R^3 und R^4 bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander

DE 43 44 452 A1

C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy,
 C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl, Carboxy, Carbamoyl;
 5 C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl;
 C_3-C_6 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl;
 10 C_3-C_6 -Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl; oder
 mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten, wobei der Alkyrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R⁵ wie oben definiert ist,
 15 einer der Reste R³ oder R⁴ kann Wasserstoff sein.
 R³ und R⁴ können zusammen auch einen über eine Doppelbindung verknüpften Rest = $C-Z^1Z^2$ bedeuten, wobei Z¹ und Z² die oben für R³ und R⁴ gegebene Bedeutung haben,
 R³ und R⁴ oder R³ und Y können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 6 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkinyl, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann.
 20 4. Verbindungen der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1–3, worin bedeuten:
 25 4) n null, oder eins,
 die einzelnen Substituenten R¹ unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Alkylthio, Amino, C_1-C_3 -Alkylamino, Di(C_1-C_3 -alkyl)amino, (C_1-C_2 -Alkyl)oxycarbonyl(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_3 -Acylamino,
 T, U, V und W bedeuten CH, CR¹ oder N, wobei minimal ein und maximal zwei Stickstoffatome im Ring enthalten sind,
 30 X bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder substituierten Stickstoff N—R², worin R² die unten gegebenen Bedeutungen haben kann,
 Y bedeutet O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷ oder N = CR⁶R⁷, wobei R⁶, R⁷ und R⁸ die unten gegebenen Bedeutungen haben können,
 R₂, R₆, R₇ und R₈ bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff,
 35 C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;
 C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;
 40 C_3-C_8 -Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;
 C_3-C_6 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;
 45 C_5-C_6 -Cycloalkenyl,
(C_3-C_6 -Cycloalkyl)-(C₁—C₂-alkyl),
(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)-(C₁—C₂-alkyl),
 C_1-C_6 -Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Amino, Mercapto, Hydroxy,
 50 C_1-C_4 -Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;
 C_2-C_4 -Alkenylcarbonyl,
(C_3-C_6 -Cycloalkyl)carbonyl,
(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)carbonyl,
 55 (C_3-C_6 -Cycloalkyl)-(C₁—C₂-alkyl)carbonyl,
(C_5-C_6 -Cycloalkenyl)-(C₁—C₂-alkyl)carbonyl,
 C_1-C_6 -Alkyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylamino, Di(C_1-C_4 -alkyl)amino, C_1-C_4 -Alkylthio;
 C_2-C_6 -Alkenyloxycarbonyl,
 60 C_2-C_6 -Alkinyloxycarbonyl,
 C_1-C_6 -Alkylthiocarbonyl,
 C_2-C_6 -Alkenylthiocarbonyl,
 C_1-C_6 -Alkylamino- und Di(C_1-C_6 -alkyl)aminocarbonyl,
 C_2-C_6 -Alkenylamino- und Di(C_1-C_4 -alkenyl)aminocarbonyl,
 65 C_1-C_6 -Alkylsulfonyl,
 C_2-C_6 -Alkenylsulfonyl,
oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryl(thiocarbonyl), (Arylthio)carbonyl, (Arylthio)thiocarbonyl, Aryloxycarbonyl, (Arylamino)thiocarbonyl, Arylsulfonyl,

DE 43 44 452 A1

Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 3 C-Atome enthalten kann und R⁵ wie oben unter 3 definiert ist oder mit bis zu zwei voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 2 C-Atome enthalten kann, und

5

R₃ und R₄ bedeuten gleich oder verschieden, unabhängig voneinander

C₁—C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Mercapto, C₁—C₄-Acyloxy, Benzoxyloxy, Benzylxyloxy, Phenoxy, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Alkylamino, Di(C₁—C₄-alkyl)amino, C₁—C₄-Alkylthio, C₁—C₄-Alkylsulfonyl, C₁—C₄-Alkylsulfinyl, Carboxy,

10

C₂—C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor,

C₃—C₆-Cycloalkyl,

C₅—C₆-Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor oder Chlor; oder

15

mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 2 C-Atome enthalten kann und R⁵ wie oben definiert ist,

einer der Reste R³ oder R⁴ kann Wasserstoff sein,

R³ und R⁴ können zusammen auch einen über eine Doppelbindung verknüpften Rest = C—Z¹Z² bedeuten, wobei Z¹ und Z² die oben für R³ und R⁴ gegebene Bedeutung haben,

20

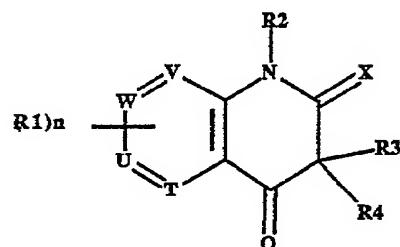
R³ und R⁴ oder R³ und Y können ferner auch Teil eines gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Ringes mit 3 bis 6 C-Atomen sein, der gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C₁—C₄-Alkyl, C₂—C₄-Alkenyl, C₂—C₄-Alkinyl, C₁—C₄-Acyloxy, Benzoxyloxy, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Alkylthio, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl oder Phenyl substituiert sein kann.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib und Ic wie in den Ansprüchen 1—4, dadurch gekennzeichnet, daß

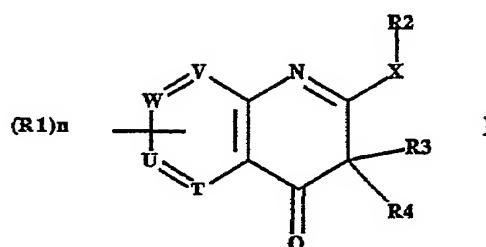
25

A) zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I, Ib mit X gleich Sauerstoff und Ia, Ic mit X wie unter 1)—5) definiert mit der Ausnahme von N—R² gleich N—H—Y gleich R⁶, O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷, N=C—R⁶R⁷ oder C—R⁶R⁷R⁸ und den Resten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie unter 1)—5) definiert
eine Verbindung der Formel II, IIa, IIb bzw. IIc

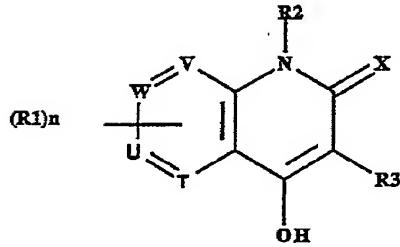
30



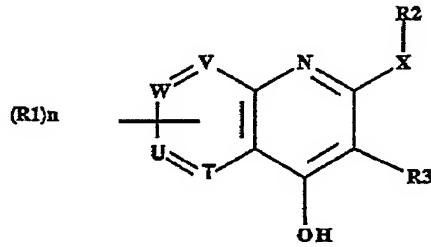
(II)



(IIa)



(IIb)



(IIc)

45

50

55

60

65

DE 43 44 452 A1

wobei für R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die unter 1)–4) genannten Definitionen gelten, mit einer Verbindung der Formel III,

Y—NH₂ (III)

5 wobei Y R⁶, O—R⁶, S—R⁶, N—R⁶R⁷, N=C—R⁶R⁷ oder C—R⁶R⁷R⁸ bedeuten kann und für R⁶, R⁷ und R⁸ die unter 1)–4) genannten Definitionen gelten, umgesetzt wird oder daß
 10 B) Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib und Ic mit X, Y und den Resten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie unter 1)–5) definiert, hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel I, Ia, Ib bzw. Ic, wobei für X und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die unter 1)–4) genannten Definitionen gelten und Y gleich H, OH, SH, NH₂ oder NHR⁶ ist, mit einem Reagenz der Formel IV,

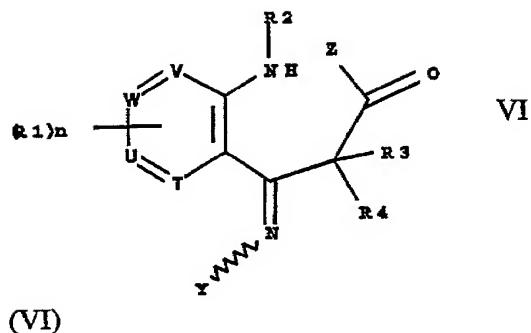
R⁹—Z (IV)

15 wobei R⁹ die oben unter 1)–4) genannten Bedeutungen für R², R⁶, R⁷ und R⁸ mit Ausnahme von Wasserstoff hat und Z eine Abgangsgruppe ist oder daß
 20 C) Verbindungen der Formeln I und Ib, mit X gleich Schwefel und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ wie unter 1)–4) definiert hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel I bzw. Ib, wobei X gleich Sauerstoff ist und für R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die unter 1)–4) genannten Definitionen gelten, mit einem Schwefelungsreagenz oder daß
 D) zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib und Ic, mit X und R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie unter 1)–4) definiert und Y gleich O—R⁶, S—R⁶ oder N—R⁶R⁷
 Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib bzw. Ic mit X und R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie unter 1)–5) definiert und Y gleich OH, SH, NH₂ oder NHR⁶ mit einer Verbindung der Formel V,

R⁹—OH (V)

wobei R⁹

30 Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 35 Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 40 Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 45 (Cycloalkyl)-(alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 (Cycloalkenyl)-(alkyl), gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 50 Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Amino, Mercapto, Hydroxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Benzyloxy, Phenoxy, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Oxo, Thioxo, Carboxy, Carbamoyl,
 Alkenylcarbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl, (Cycloalkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl,
 55 (Cycloalkenyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl,
 (Cycloalkenyl)-(alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl,
 60 (Cycloalkenyl)-(alkyl)carbonyl, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor oder Hydroxy, Alkoxy, Oxo, Phenyl, oder mit bis zu fünf voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Arylalkyl, Arylalkenyl, Arylalkinyl, Arylalkylcarbonyl, Arylalkenylcarbonyl, wobei R⁵ wie oben definiert ist oder mit bis zu drei voneinander unabhängigen Resten R⁵ substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, Heteroarylalkinylcarbonyl oder Heteroarylalkenylcarbonyl, sein kann in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels umgesetzt werden oder daß
 E) Verbindungen der Formeln I und Ib, mit X gleich Sauerstoff und Y, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie unter 1)–4), definiert sind, durch Cyclisierung einer Verbindung der Formel VI,



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -